

THESIS

MUNICH

1967

SCHWANGERSCHAFTSTESTE
UNTER DER GABE VON
OVULATIONSHEMMERN

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

Günther Zech



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153513_0076

AUS DER I. FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof.Dr.med.W.Bickenbach

SCHWANGERSCHAFTSTESTE

UNTER DER GABE VON

OVULATIONSHEMMERN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität München

vorgelegt

von

G ü n t h e r Z e c h

1967

Referent : Privat-Dozent Dr. H.-J. Soost

Correferent: Professor Dr. W. Bickenbach

Dekan : Professor Dr. F. Holle

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.67

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung und Problemstellung	Seite 1
Untersuchungsgut	Seite 3
Untersuchungstermine	Seite 3
Untersuchungsmaterial und Methodik . . .	Seite 4
Begleituntersuchungen	Seite 5
Die verabreichten Präparate	Seite 6
Kasuistik und Ergebnisse der begleitenden Untersuchungen	Seite 8
Zusammenfassung und Besprechung der bisher mitgeteilten Befunde	Seite 25
Die Ergebnisse der durchgeführten Schwangerschaftsteste und ihre Diskussion	Seite 34
Zusammenfassung	Seite 40
Literaturverzeichnis	Seite 41

Einleitung und Problemstellung

Die Verabreichung von Hormonpräparaten hat in der Frauenheilkunde seit etwa acht Jahren (10) ungemein an Bedeutung gewonnen, zum einen, weil es der Steroidchemie gelungen ist verträgliche, zur oralen Einnahme geeignete Präparate mit hoher gestagener Wirksamkeit zu erzeugen, zum anderen, weil man gelernt hat, den schon länger bekannten ovulationshemmenden Effekt zugeführter Gestagene (1) für die verschiedensten Indikationsstellungen auszunützen.

Unter der Einnahme entsprechender Präparate bleibt, ähnlich wie in der Gravidität, die Ovulation aus. Dieser schwangerschaftsähnliche Zustand endet bei zyklischer Einnahme jeweils nach dem Absetzen des Präparates mit einer termingerechten, der Menstruation vergleichbaren Abbruchblutung.

Auch auf dem Gebiet der Schwangerschaftsteste hat sich eine neue Entwicklung durchgesetzt. Immunologische Tests, zurückgehend auf Wide und Gemzell (15), haben sich beim Nachweis der erhöhten HCG-Ausscheidung in der Schwangerschaft den biologischen Verfahren als überlegen erwiesen. (2, 12, 18). Sie können von jedem Praktiker schnell und ohne Laboraufwand durchgeführt werden.

Die Anregung zur vorliegenden Arbeit, Schwanger =
schaftsteste unter der Gabe von Ovulationshemmern
durchzuführen, gab eine Frage aus der Praxis: Können
unter dem von Ovulationshemmern ausgelösten schwan=
gerschaftsähnlichen Zustand oder nach Absetzen der
Medikation auch einmal Schwangerschaftsteste positiv
ausfallen?

Fälschlich positive Schwangerschaftsteste sind näm=
lich bei klimakterischen Frauen infolge der erhöhten
HHG-Ausscheidung im Klimakterium zu beobachten.

Die vermehrte HHG-Ausscheidung durch den Rebound -
Effekt könnte vielleicht ebenso zu falsch positiven
Resultaten der Schwangerschaftsteste führen (17).

Bei der weit verbreiteten Anwendung, die diese Medi=
kamente gefunden haben, ist die Frage nach der Zuver=
lässigkeit der Schwangerschaftsteste unter ovulations=
hemmender Behandlung auch für die manchmal erforder=
liche Differentialdiagnose "silent menstruation"
oder "Frühgravidität" nicht ohne Bedeutung.

Untersuchungsgut.

Die vorliegenden Untersuchungen führten wir in der poliklinischen Sprechstunde an acht geschlechtsreifen Frauen über 23 Zyklen durch. Die Frauen bekamen ovulationshemmende Präparate aus verschiedenen Indikationen (s. Kasuistik) verordnet. Das Durchschnittsalter der Patientinnen lag bei 33,6 Jahren. Bei der Auswahl waren wir insofern eingeschränkt, als wir wegen der häufig notwendigen Untersuchungen nur in der Nähe der Klinik wohnende Patientinnen in unser Programm aufnehmen konnten.

In einer zweiten Reihe wurden Schwangerschaftsteste nach Duogynon-Injektionen bei sekundär amenorrhöischen Frauen durchgeführt. Das Durchschnittsalter der acht Patientinnen lag bei 32,9 Jahren.

Untersuchungstermine.

Wir machten einen Schwangerschaftstest vor Applikation des ovulationshemmenden Präparates und einen 14 Tage nach Abschluß der ganzen Behandlung. Während der Behandlung wurde der Test jeweils am 10., 15., 21. Zyklustag durchgeführt. Vom 25. Zyklustag setzten wir das Medikament ab bis zum 5. Tag der Abbruchblutung. In dieser Zeit machten wir vom 2. tablettenfreien Tag an täglich einen Test bis zur Wiedereinnahme am 5. Tag der Abbruchblutung.

In der Duogynon-Reihe wurde ein Test vor der Injektion angestellt. Dann begannen wir am 2. Tag nach der Injektion und führten täglich möglichst bis zum 5. Tag der Abbruchblutung einen Schwangerschaftstest durch. Wegen Sonn- und Feiertagen sowie wegen der Unpünktlichkeit der Patientinnen verschoben sich einige Termine oder fielen ganz aus.

Untersuchungsmaterial und Methodik.

Zu den Schwangerschaftstesten wurde nur der stärker konzentrierte Morgenurin verwendet, da von vornherein keine hohen HHG-Ausscheidungen zu erwarten waren.

Zu den Voruntersuchungen, die wir gleich bei der ersten Beratung durchführten, hatten wir keinen Morgenurin zur Verfügung.

Als Schwangerschaftstest führten wir den von der Cilag-Chemie GmbH hergestellten Gravindex nach folgender Arbeitsvorschrift durch: Nachdem die Reagentien auf Zimmertemperatur gebracht sind, werden 1 Tropfen Gravindex-Antiserum und 1 Tropfen Urin auf einem Objektträger mit dem Rührstäbchen vermischt und 30 sec. hin- und herbewegt. Dann gibt man 2 Tropfen Gravindex-Antigen (mit HCG beladene Latexpartikel) dazu, vermischt gut, streicht auf eine etwa zweimarkstückgroße Fläche aus und beobachtet unter leichtem Hin- und Herbewegen nicht länger als zwei Minuten. Tritt während dieser Zeit eine Agglutination auf, so ist das Ergebnis negativ; erfolgt keine Agglutination, so ist das Ergebnis positiv zu bewerten, das heißt, es liegt eine Gravidität vor. Der Test ist auf eine Empfindlichkeit von 1460 - 1670 IE HCG / 1 Urin eingestellt.

Ein Teil der Ergebnisse wurde durch den empfindlicheren (14) Pregnostikon-Test gesichert. Im ersten Zyklus wurde bei allen Testen zusätzlich ein Pregnostikon angesetzt, in den folgenden Zyklen nur während des tablettenfreien Intervalls.

In der Duogynon-Reihe wurden alle Urine mit beiden Testen untersucht.

Der von der Firma Organon hergestellte Pregnostikon-Test wurde nach folgender Arbeitsvorschrift durchgeführt: 0,1 ml des Morgenurins wird dem gefriergetrockneten Antiserum zugefügt. Dazu gibt man 0,4 ml Erythrocytensuspension, die man sich durch Hinzupettieren von 4 ml Suspensionslösung zu den trockengefrorenen, sensibilisierten Hammelerythrocyten herstellt. Die Mischung wird gut durchgeschüttelt und nach zwei Stunden erschütterungsfreiem Stehen das Ergebnis abgelesen. Der Test ist auf eine Empfindlichkeit zwischen 750 und 1000 IE HCG / 1 Urin eingestellt.

Begleituntersuchungen.

Von den Patientinnen wurde während der Einnahme der ovulationshemmenden Präparate die Basaltemperatur gemessen. Wir beobachteten außerdem über einen Zyklus zu den genannten Terminen die Veränderungen im Vaginalepithel durch die Abnahme von Funktionssmears. Die Zervixfunktion wurde nach dem auf Rauscher (11) zurückgehenden Schema kontrolliert. In einigen Fällen untersuchten wir das durch Strichkürette gewonnene Endometrium histologisch.

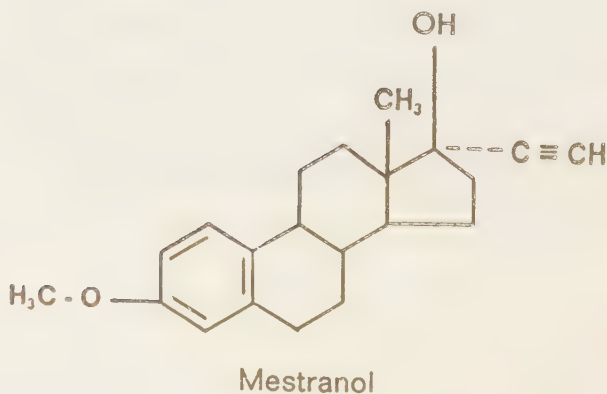
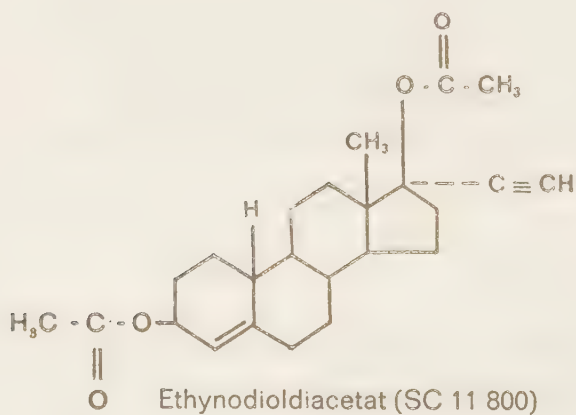
Die verabreichten Präparate.

Als Ovulationshemmer verwendeten wir in 15 Zyklen das von der Firma Boehringer & Soehne GmbH hergestellte Ovulen.

1 Dragée enthält: 1,0 mg Ethynodioldiazetat

0,1 mg Mestranol.

In einer Packung sind 21 Dragées enthalten.



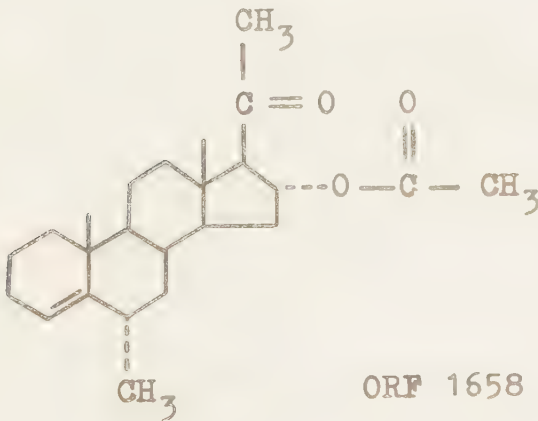
In weiteren 8 Zyklen verabreichten wir ein von der Firma Cilag-Chemie zur Verfügung gestelltes Versuchspräparat nach der Sequential Methode.

Eine Packung enthält :

14 weiße Tabletten à 0,08 mg Mestranol

6 rosa Tabletten à 0,08 mg Mestranol und
2,00 mg Orf 1658

Wir verabreichten die Tabletten jeweils vom 5. bis 20. bzw. 21. Zyklustag.



In der Duogynon-Reihe injizierten wir eine Citole Duogynon simplex enthaltend:

50 mg Progesteron + 3 mg Oestradiolbenzoat.

Kasuistik und Ergebnisse

der begleitenden Untersuchungen.

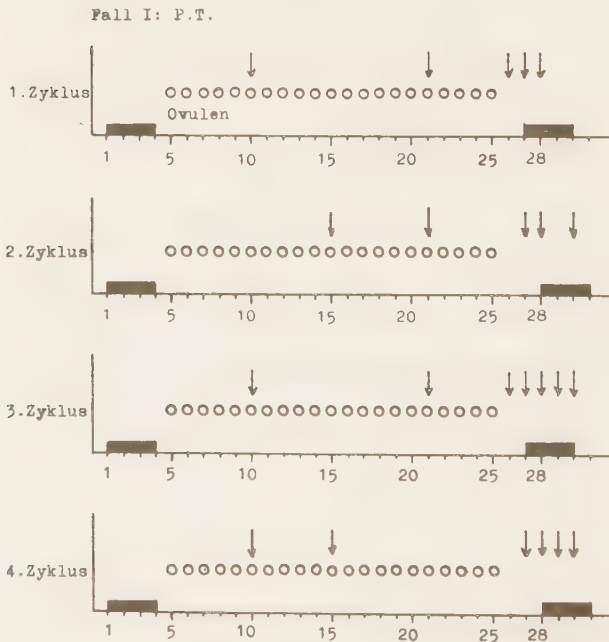
Fall I: P.T. Amb.Nr. 1617/65

36 jährige Patientin. Menarche: 15 J. Regeltyp: 24/3-5, Partus: I spontan.

Patientin kommt in die Sprechstunde, weil die letzte Regelblutung schwächer als gewöhnlich war. Sie wünscht Antikonzepitionsberatung.

Befund: Völlig normaler genitaler Tastbefund. An der Portio eine kleine Umwandlungszone. Portio sonst intakt. Ordination: Ovulen.

Beobachtungszeit: 4 Zyklen.



Schematische Darstellung:

An den mit ↓ bezeichneten Zyklustagen wurde ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

Die Tests vor und nach der ovulationshemmenden Gesamtbehandlung über 4 Zyklen sind im Schema nicht enthalten.

- 3 -

Gesamtzahl der durchgeführten Schwangerschafts =
teste: 24

Beobachtungen und Befunde:

Basaltemperatur: Im zweiten Zyklus langsam sich
steigernde Temperaturkurve vom Klettertyp. In den
anderen Zyklen keine thermogenetischen Effekte.

<u>Zervixfunktion:</u>	10.Tag	15.Tag	21.Tag
Schleimmenge :	mäßig	mäßig	mäßig
Durchsichtigkeit :	trüb	trüb	undurchsichtig
Muttermundgröße :	geschl.	geschl.	geschl.
Spinnbarkeit :	2 cm	2 cm	2 cm
Farnkrautphänomen:	angedeutet	fehlend	angedeutet

Zytologie:

10.Zyklustag: Vorwiegend zyanophile Intermediärzellen,
auch reichlich Superfizialzellen. Pseudoeosino=
philie durch Tricho-Infekt.

15.Tag: Bild ähnlich dem des 10.Zyklustages. Die Zahl
der Intermediärzellen hat noch zugenommen.
Angedeutete Haufenbildung und Zellfaltung. Et=
was höhere Proliferation als sonst unter Ovu=
lationshemmern.

21.Tag: Soweit bei Tricho-Infekt beurteilbar hohe
Proliferation. Entzündliche Pseudoeosinophilie.

Ordination: Clont.

Histologie am 21.Zyklustag:

Kleine Teilchen eines Endometriums mit mangelhaft
proliferierenden Drüsen und eben angedeuteter äußerst
geringfügiger Sekretion.

Nebenwirkungen:

Die Patientin verträgt die Tabletten gut. Gegenüber
den sonst sehr starken Monatsblutungen sind die Ab=
bruchblutungen merklich schwächer.

Fall II: O.U. Amb.Nr. 1611/65

40 jährige Patientin. Menarche: 16 J. Regeltyp: 25-28/3, Partus: I spontan.

Patientin kommt zur Vorsorgeuntersuchung.

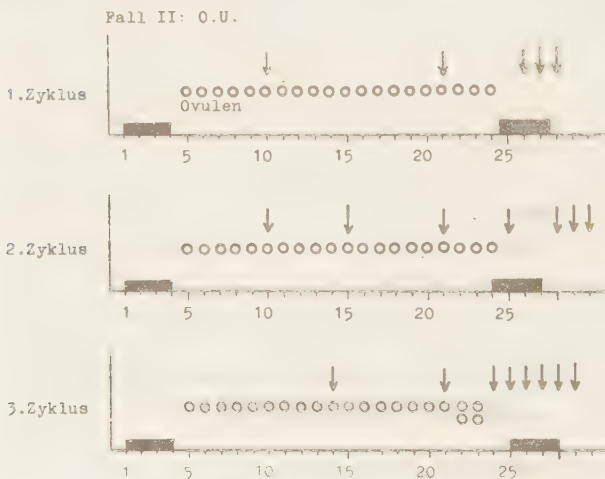
Befund: Gut hühnereigroß, anteflektierter, antever= tierter, höckeriger, etwas nach rechts gelagerter Uterus. Rechte Adnexe nicht zu tasten; jedoch ist die ganze Gegend druckschmerzhaft. Linke Adnexe frei.

Speculum: Portio intakt.

Ordination: Ovulen über drei Zyklen.

Beobachtungszeit: 3 Zyklen.

Gesamtzahl der Schwangerschaftsteste: 22



Schematische Darstellung:

An den mit ↓ bezeichneten Zyklustagen wurde ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

Die Tests vor und nach der ovulationshemmenden Gesamtbehandlung sind im Schema nicht enthalten =

halten
Wegen der zu früh einsetzenden Abbruchblutung wurden die Tabletten nie bis zum 25. Zyklustag eingenommen.

Beobachtungen und Befunde:

basaltemperatur: In allen Zyklen keinerlei thermogenetische Wirkung.

<u>Zervixfunktion</u>	:	10. Tag	15. Tag	21. Tag
Schleimmenge	:	fehlend	mäßig	mäßig
Durchsichtigkeit	:	undurchs.	undurchs.	undurchs.
Muttermundsgröße	:	geschlossen.	geschlossen.	geschlossen.
Spinnbarkeit	:	0	0	1,5 cm
Farnkrautphänomen:		fehlend	fehlend	angedeutet

Zytologie :

- 10.Zyklustag ohne Behandlung: Deutliche Oestrogenwirkung. Für diesen Zyklustag normales Bild. (s. Abb. 7, S. 30)
- 10.Zyklustag unter Ovulen: Angedeutete Haufenbildung der überwiegend vorhandenen Intermediärzellen. Die Zellen zeigen Faltungen. Typisches Bild wie unter Ovulationshemmern. (s. Abb. 8, S. 30)
- 15.Zyklustag: Überwiegend vacuoläre Intermediärzellen. Haufenbildungen. Für Ovulationshemmer typisches Bild.
- 21.Zyklustag: Bei leicht entzündlichen Veränderungen vorwiegend Intermediärzellen. Einzelne Superficialzellzusammenlagerungen mit Faltung der Zellen.

Histologie am 15.Zyklustag:

Eine schmale Endometriumslamelle, deren Drüsenepithelien unterschiedliche Funktionszustände aufweisen. Es finden sich Bilder unvollständiger und ungleichmäßiger Proliferation neben Zeichen mangelhafter Sekretion und sekretorischer Umwandlung. Im Stroma Blutextravasate und ödematöse Auflockerung. (s. Abb. 11 und 12, S. 32)

Nebenwirkungen: Geringe Gewichtszunahme. In zwei Zyklen verfrühter Blutungsbeginn am 24.Zyklustag. Geringe Größenzunahme des uterus während der Behandlung.

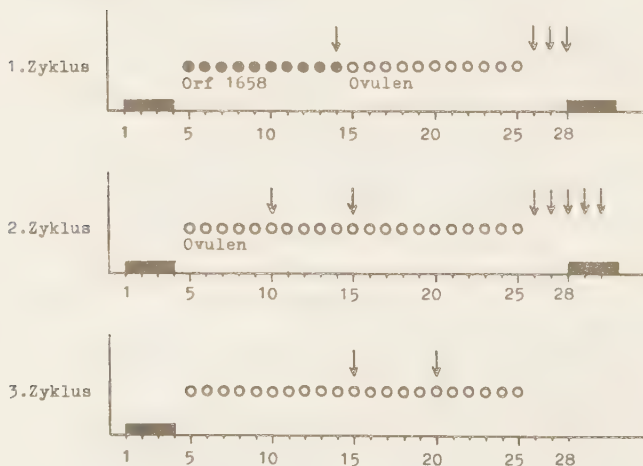
Fall III: P.L. Amb. Nr. 2628/65

34 jährige Patientin. Menarche: 13 J. Regeltyp: 30/5-6, Keine Schwangerschaften. Die Patientin klagt über am 10. Zyklustag auftretende Zwischenblutungen. Außerdem gibt die Patientin an, daß sie nur nach der Einnahme von Rephamen-Tropfen ihre Monatsblutung bekomme.

Befund: Uterus hühnereigroß, anteflektiert, antevertiert, Adnexe frei. Portio intakt.
Ordnation: Sequential Orf.

Die Patientin kommt im ersten behandelten Zyklus nach 14 Tagen wieder und klagt über Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schwellung der Augenlider. Sie wird auf Ovulen umgesetzt.

Fall III: P.L.



Schematische Darstellung:

An den mit ↓ bezeichneten Zyklustagen wurde ein Schwangerschaftstest durchgeführt.
Der Test vor der Gesamtbehandlung ist im Schema nicht enthalten.
Im 1. Zyklus mußte das Medikament gewechselt werden.

Beobachtungszeit: 3 Zyklen.

Gesamtzahl der Schwangerschaftsteste: 14

Beobachtungen und Befunde:

Basaltemperatur: Es liegen nur bruchstückhafte, nicht verwertbare Kurven vor.

<u>Zervixfunktion:</u>	Orf(I.Phase)	Ovulen
Schleimmenge :	reichlich	mäßig
Durchsichtigkeit :	opal-klar	trüb
Muttermundsgröße :	geschlossen	geschlossen
Spinnbarkeit :	6-7 cm	3 cm
Farnkrautphänomen:	+	0

(Die Zervixfunktion wurde jeweils am 14.Zyklustag geprüft.)

Zytologie:

- 14.Zyklustag (Sequential I.Phase): Vorwiegend Superfizialzellen mit teilweise eingerollten Rändern. Gute bis sehr gute FH-Wirkung mit angedeutetem CLH-Einfluß.
- 14.Zyklustag (Ovulen): Zu Haufen gelagerte Intermediärzellen. Mittlere Proliferation. Typisches Bild für Ovulationshemmer.

Nebenwirkungen:

Sequential Orf wurde von der Patientin nicht vertragen. Unter Ovulen wurde nur über eine Gewichtszunahme geklagt.

Therapeutischer Effekt:

Die Zwischenblutung blieb aus. Die Abbruchblutungen setzten pünktlich ein.

Fall IV: S.B. Amb. Nr. 1439/64

45 jährige Patientin. Menarche 15 J., Regeltyp: 21/3,

Partus: II, Abortus: I.

Die Patientin klagt über starke dysmenorrhöische Beschwerden.

Befund: Retroflexio uteri bei gut enteneigroßem Uterus und parametranen Schwielen.

Diagnose: Verdacht auf Endometriosis.

Ordination: Hemmzyklen, Ovulen.

Beobachtungszeit: 3 Zyklen.

Gesamtzahl der Schwangerschaftsteste: 18



Schematische Darstellung:

An den mit ↓ bezeichneten Zyklustagen wurde ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

Die Tests vor und nach der ovulationshemmenden Gesamtbehandlung sind im Schema nicht enthalten.

Beobachtungen und Befunde:

Basaltemperatur: Die Basaltemperaturkurve zeigt während der Behandlung keine Temperatursteigerung.

<u>Zervixfunktion</u>	:	10.Tag	15.Tag	21.Tag
Schleimmenge	:	mäßig	reichlich	reichlich
Durchsichtigkeit	:	opal	klar	klar
Muttermundsgröße	:	geschl.	im Öffnen	im Öffnen
Spinnbarkeit	:	1-2 cm	3 cm	3-4 cm
Farnkrautphänomen:		angedeutet	+	+

Zytologie:

- 10.Zyklustag: Oestrogenwirkung deutlich erkennbar. Jedoch Zellfaltung wie unter Gestagen= einfluß. Mittlere Proliferation.
- 15.Zyklustag: Soweit bei dem etwas spärlichen Zell= material erkennbar mittlere Proliferation mit Gestageneinfluß.
- 21.Zyklustag: Vorwiegend zu Haufen gelagerte Interme= diärzellen. Pseudoeosinophilie. Gute FH-Wirkung. Gestageneinfluß erkennbar.

Histologie:

- 15.Zyklustag: Kleinste Teilchen einer Korpusschleim= haut, deren Drüsen eine äußerst mangelhafte Proli= feration zeigen. Stroma starker ödematös aufgelockert.
- 21.Zyklustag: Winzige Stückchen einer Korpusschleim= haut, deren Drüsen keinerlei Zeichen einer Prolifera= tion aufweisen. Trotzdem sieht man in der Nähe der Basalmembran reichlich PAS-positive Substanzen ein= gelagert. Dasselbe Bild findet sich auch im Bereich des Oberflächenepithels. Hier sieht man noch eher eine, wenn auch geringe Sekretion in Form von Vakuolen im Protoplasma. Das Stroma ist ödematös aufgelockert mit zahlreichen Blutextravasaten. Die Zeichen einer dezidualen Umwandlung des Stromas fehlen.

Nebenwirkungen wurden von der Patientin nicht beobachtet.

Therapeutischer Effekt: Die vor der Behandlung äußerst unangenehmen dysmenorrhöischen Beschwerden verschwanden während der Behandlung gänzlich. Die Patientin war nach 3-monatiger Behandlung mit keinem Beschwerdenfall.

Fall V: F.E. Amb.Nr. 7337/64

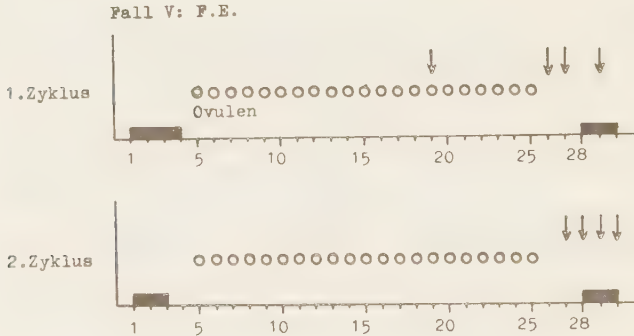
30 jährige Patientin. Menarche 14 J.

Regeltyp: 22-26/4 Tage, Partus: I. Kommt wegen
Schmierblutung vor und nach der Menstruation.

Befund: Uterus hühnereigroß, anteflektiert, ante=
vertiert. Adnexe bds. walnußgroß, cystisch, indolent.
Portio intakt. Schmierblutung.

Ordnation: Ovulen

Beobachtungszeit: 2 Zyklen. Schwangerschaftsteste: 10



Schematische Darstellung:

An den mit ↓ bezeichneten Zyklustagen wurde ein
Schwangerschaftstest durchgeführt.
Die Tests vor und nach der ovulationshemmenden
Gesamtbehandlung sind im Schema nicht enthalten.

Basaltemperatur: Im ersten Zyklus sofortiger, im zweiten
treppenförmiger Temperaturanstieg nach Ovuleneinnahme.

<u>Zervixfunktion</u>	:	10.Tag	15.Tag	20.Tag
Schleimmenge	:	mäßig	mäßig	mäßig
Durchsichtigkeit	:	trüb	undurchs.	trüb
Muttermundsgröße	:	geschl.	geschl.	geschl.
Spinnbarkeit	:	2 cm	2 cm	2 cm
Farnkrautphänomen:		0	0	0

Zytologie: 20. Zyklustag: Überwiegend Intermediär=
zellen zum Teil in Haufen. Einzelne Superfizialzellen.

Nebenwirkungen: Geringe Größenzunahme der Mammæ.

Therapeutischer Effekt: Ausbleiben der Schmierblutung.

Fall VI: H.E. Amb. Nr. 5655/64

31 jährige Patientin. Menarche: 16 J.

Regeltyp: 28/6-8 Tage, Partus: II spontan, Abortus: I

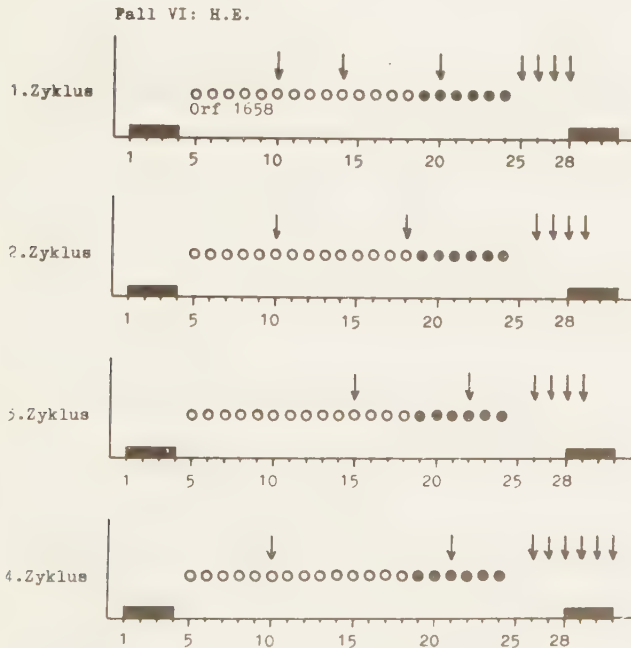
Die Patientin steht wegen einer Amenorrhoe post partum unter Ovulationshemmern und wird über vier Zyklen beobachtet.

Der genitale Tastbefund ist völlig normal.

Ordination: Sequential Orf.

Beobachtungszeit: 4 Zyklen.

Gesamtzahl der Schwangerschaftsteste: 28



Schematische Darstellung:

An den mit ↓ bezeichneten Zyklustagen wurde ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

Der Test nach der ovulationshemmenden Gesamtbehandlung ist im Schema nicht enthalten.

Beobachtungen und Befunde:

Basaltemperatur: In einem Zyklus deutlicher thermo=genetischer Effekt des Orf 1658. In den anderen Zyklen ist kein sicherer Temperaturanstieg in der II. Phase auszumachen.

<u>Zervixfunktion</u>	:	10.Tag	15.Tag	21.Tag
Schleimmenge	:	mäßig	reichlich	reichlich
Durchsichtigkeit	:	klar	klar	klar
Muttermundsgröße	:	geschl.	im Öffnen	geschl.
Spinnbarkeit	:	4 cm	8 cm	6 cm
Farnkrautphänomen:		+	+	+ (s.Abb.5 S. 28)

Zytologie:

- 10.Zyklustag: Gesamtbild dem 10.Zyklustag entsprechend. Zellen flach ausgebreitet, einzeln gelagert. Gute FH-Wirkung.
- 15.Zyklustag: Überwiegend flach ausgebreitete, eosinophile Zellen mit pyknotischen Kernen. Angedeutete Zellrandfaltung. Sehr gute FH-Wirkung. (s.Abb.9 S.31)
- 20.Zyklustag: Hohe Proliferation mit Superfizialzellen. Zellbild wie unter hohem Oestrogeneinfluß. Gestagenwirkung noch nicht erkennbar.
- 21.Zyklustag: Sehr hohe FH-Wirkung. Gestageneinfluß kaum angedeutet. Ähnelt eher einem präovulatorischen Bild.
- 25.Zyklustag: Gute FH-Wirkung. Zellfaltung und Haufenbildung wie in der beginnenden CLH-Phase.

Therapeutischer Effekt: Die Patientin hat regelmäßig ihre Monatsblutung. Über unangenehme Nebenwirkungen wird nicht geklagt.

Fall VII: H.E. Amb. Nr.7484/64

27 jährige Patientin. Menarche: 13 J.

Regeltyp: 21-28/4 Tage. Noch keine Schwangerschaft.

Die Patientin kommt wegen Kinderwunsch und Dysmenorrhoe.

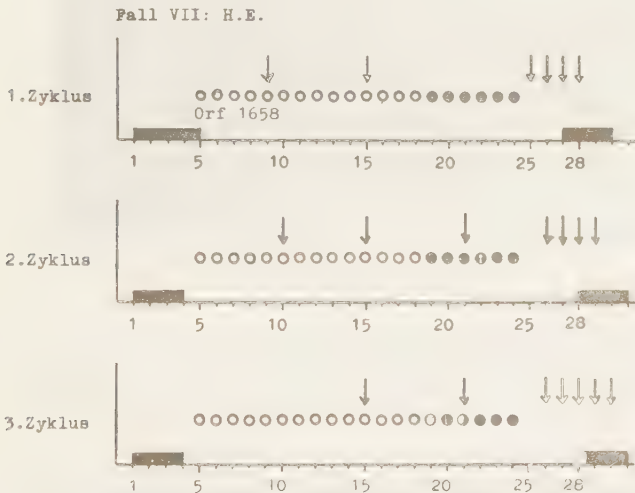
Befund: Der genitale Tastbefund ist normal. Der Uterus etwas hypoplastisch.

Die Basaltemperaturkurve läßt keine Biphasie erkennen.

Ordnation: Hemmzyklen mit Orf (Sequential).

Beobachtungszeit: 3 Zyklen.

Gesamtzahl der Schwangerschaftsteste: 22



Schematische Darstellung:

An den mit ↓ bezeichneten Zyklustagen wurde ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

Die Tests vor und nach der ovulationshemmenden Gesamtbehandlung sind im Schema nicht enthalten.

Beobachtungen und Befunde:

Basaltemperatur: Die Temperaturkurve weist in zwei Zyklen eine deutliche thermogenetische Wirkung des Orf 1658 auf.

Zytologie:

10.Zyklustag: Reichlich eosinophile Zellen, flach ausgebreitet mit pyknotischen Kernen. Sehr gute FH-Wirkung. Kein CLH-Einfluß.

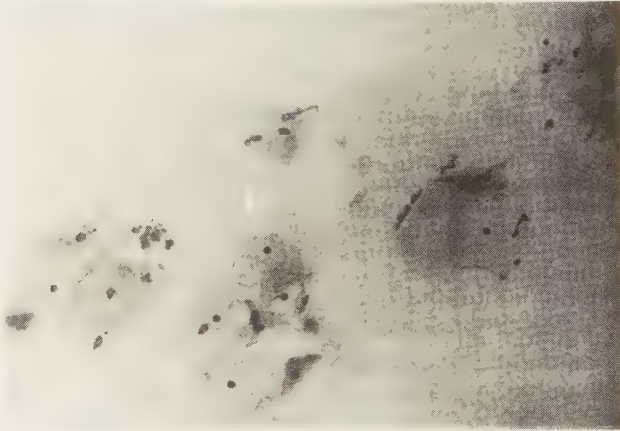


Abb.1 Zellbild am 10.Zyklustag unter Sequential Orf.
(Vergrößerung ca. 200 x)

15.Zyklustag: Die Zahl der eosinophilen Zellen mit pyknotischen Kernen hat weiter zugenommen. Angedeutete Fältelung der Zellränder. Sehr hohe FH-Wirkung. Fraglicher geringgradiger Gestagen-Einfluß.



Abb.2 Zellbild am 15.Zyklustag unter Sequential Orf.
(Vergrößerung ca. 165 x)

21.Zyklustag: Beginnende Haufenbildung der noch überwiegend eosinophilen Superfizialzellen. Hohe FH-Wirkung. Gestageneinfluß bereits zu erkennen.

Abb.3 Zellbild am 21.Zyklustag unter Sequential Orf.
(Vergrößerung ca. 165 x)

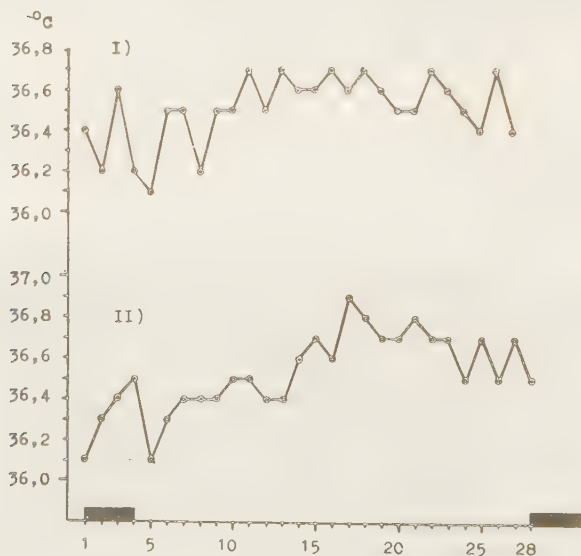
25.Zyklustag: Verminderung der Eosinophilen. Vorwiegend zyanophile Intermediärzellen, gefaltet und teils zu dichten Haufen gelagert. Bild wie in der CLH-Phase.

Abb.4 Zellbild am 25.Zyklustag unter Sequential Orf.
(Vergrößerung ca. 165 x)

<u>Zervixfunktion</u>	:	10.Tag	15.Tag	21.Tag
Schleimmenge	:	mäßig	mäßig	mäßig
Durchsichtigkeit	:	undurchs.	trüb	opal
Muttermundgröße	:	geschl.	geschl.	geschl.
Spinnbarkeit	:	3 cm	5 cm	5-6 cm
Farnkrautphänomen:		0	+	+

Nebenwirkungen: Geklagt wurde über Müdigkeit und Nervosität. Erfreulich fand die Patientin die Gewichtszunahme, die Größenzunahme der Mammae, den Wegfall dysmenorrhöischer Beschwerden und eine Steigerung der Libido durch Verschwinden der Dyspareunie.

Therapeutischer Effekt: Vor der Behandlung monophasischer nach der Behandlung biphasischer Zyklus. (s. nachstehende Temperaturkurven)



Basaltemperaturkurven Fall VII
I) vor, II) nach der ovulationshemmenden Behandlung über 3 Zyklen mit Orf 1658

Fall VIII: G.E. Amb.Nr. 4047/64

26 jährige Patientin. Menarche: 16 J.

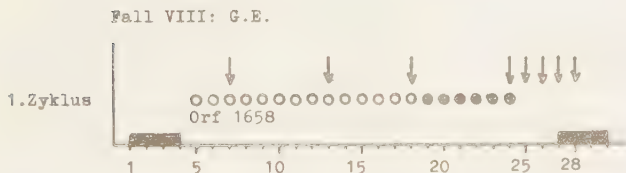
Regeltyp: 28-30/5 Tage. Partus: I spontan. Abortus: I.

Die Patientin kommt in die Sprechstunde, weil sie Periodenblutung einmal ausgeblieben ist. Sie befürchtet eine Gravidität.

Der genitale Tastbefund ist völlig normal. Nach Ausschluß einer Gravidität bekommt die Patientin Ovulationshemmer zur Zyklusregulierung und Antikonzeption. Ordination: Sequential Orf.

Beobachtungszeit: 1 Zyklus

Gesamtzahl der Schwangerschaftsteste: 10



Schematische Darstellung:

An den mit ↓ bezeichneten Zyklustagen wurde ein Schwangerschaftstest durchgeführt.
Die Tests vor und nach der ovulationshemmenden Gesamtbehandlung sind im Schema nicht enthalten.

Beobachtungen und Befunde:

Basaltemperatur: Die Kurve läßt eine nicht sehr ausgeprägte Hyperthermie in der II. Zyklusphase unter Orf 1658 erkennen.

Zytologie:

7. Zyklustag: Vorwiegend Intermediärzellen, einzeln gelagert, flach ausgebreitet. Außerdem entzündliche Veränderungen. Niedrige Proliferation.

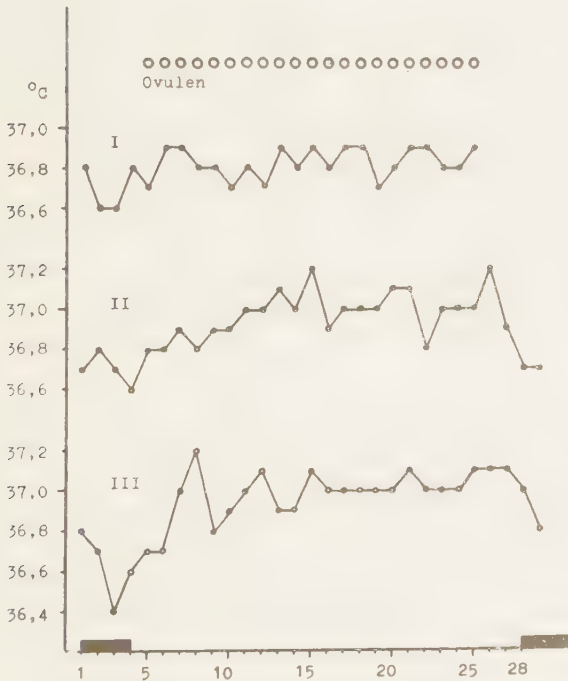
- 13.Zyklustag: Zu niedrige Proliferation. Gefältselte Zellen vermehrt, teils Haufenbildung. Insgesamt Zellbild ähnlich dem der ClH-Phase. (s.Abb. 10 S.31)
- 18.Zyklustag: Entzündliche Veränderungen. Deutlicher Gestageneinfluß bei noch erkennbarem Oestrogeneinfluß.
- 25.Zyklustag: Ausschließlich Intermediärzellen, die Haufenbildungen und Zellfaltungen zeigen. Deutlicher Gestageneinfluß bei mäßiger Proliferation.

<u>Zervixfunktion</u>	:	10.Tag	15.Tag	21.Tag
Schleimmenge	:	mäßig	mäßig	mäßig
Durchsichtigkeit	:	undurchs.	trüb	undurchs.
Muttermundsgröße	:	geschl.	geschl.	geschl.
Spinnbarkeit	:	4 cm	4 cm	1 cm
Farnkrautphänomen:		+	+	0

Nebenwirkungen: Die Patientin verträgt die Tabletten gut, sie klagt aber spontan über eine Abnahme der libido während der Tabletteneinnahme.

Zusammenfassung und Besprechung der bisher mitgeteilten Befunde.

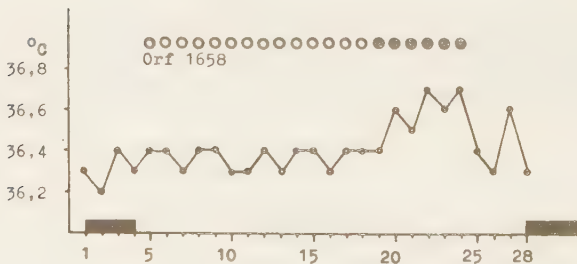
Hinsichtlich der Basaltemperaturkurven lassen sich bei den mit Ovulen behandelten Patienten in Überein = stimmung mit Heinen (4) drei verschiedene Verlaufs = formen unterscheiden:



Verschiedene Reaktionen der Basaltemperatur unter Ovulen.
I) Keine Reaktion.
II) Allmählicher Anstieg; Klettertyp.
III) Sofortiger Anstieg nach Medikationsbeginn.

- 1.) Kurven, die keine Reaktion zeigen; (das war bei 8 von den vorliegenden 12 Kurven zu beobachten.)
- 2.) Kurven, die allmählich vom 1. Behandlungstag an eine Temperaturerhöhung zeigen (bei 2 von 12 Kurven).
- 3.) Kurven, die einen sofortigen thermogenetischen Effekt des Medikaments erkennen lassen (bei 2 von 12 Kurven).

Bei den sieben Kurven, die unter Sequential Orf vorliegen, beobachteten wir in vier Fällen keine Reaktion in den verbleibenden drei Fällen aber einen deutlichen Temperaturanstieg in der II.Phase der Medikation.

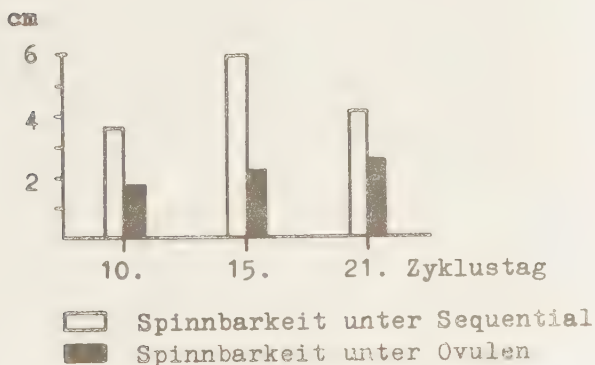


Die Basaltemperatur unter Sequential Orf.
Deutlicher thermogenetischer Effekt in
der 2.Phase.

Zervixfunktion:

Bei einem Vergleich der beiden Präparate in ihrer

Wirkung auf die Zervixfunktion ergeben sich deutliche Unterschiede. Die Schleimmenge und die Dauer der Sekretion waren bei dem Zwei-Phasen-Präparat mindestens in der ersten Phase deutlich höher als beim Ovulen. Die nachstehende Abbildung zeigt den Unterschied in der Spinnbarkeit.



Daß der Farnkrauttest bei Ovulationsnehmern negativ ausfällt (9), konnten wir nicht bestätigen. (s. Abb. 5 und 6 S.28). Allerdings war er bei Ovulen-Gabe wesentlich seltener positiv als in der Mestranol-Phase des Sequential-Präparates.

Der bei der antikonzeptionellen Wirksamkeit häufig angeführte lokale Effekt auf den Zervikalschleim ist bei Ovulen deutlich ausgeprägt, bei Sequential Orf fehlt er meist.

Farnkrautphänomen unter Ovulationshemmern.

Ob der etwas verschiedene Kristallisationstyp auf die Verschiedenheit der Medikamente zurückzuführen ist, konnte im Rahmen unserer Untersuchungen nicht geklärt werden.

Abb. 5
Farnkraut=
phänomen.
15. Zyklustag
Sequential Orf.
(Vergrößerung
100 x
Positiv-Bild)



Abb. 6
Farnkraut=
phänomen
21. Zyklustag
Ovulen.
(Vergrößerung
200 x
Negativ-Bild)



Zytologie:

Die zytologischen Befunde entsprechen den Erwartungen bei der Ein- und Zweiphasenmethode. Unter Ovulen ist die Proliferation erniedrigt, die Zellen neigen zur Fältelung und Haufenbildung. Dieses Bild bleibt über den ganzen Zyklus erhalten (s. Abb.8 S.30).

Verhornende Oberflächenepithelien wurden nicht gefunden (5).

Bei dem Sequential-Präparat zeigt sich dagegen während der Mestranol-Phase eine hohe Proliferation mit einzeln gelagerten, flach ausgebreiteten Superfizialzellen (s. Abb.9 S.31). Ein Gestageneinfluß ist durch die Tendenz der Zellen, die Zellränder gegen Ende der Mestranol-Phase etwas einzurollen, höchstens andeutet.

In einem Falle beobachteten wir unter der Sequential-Medikation in der ersten Phase eine deutliche Faltung und Haufenbildung der Zellen, deren Ursache aber nicht geklärt werden konnte (s. Abb.10 S.31). Eine erfolgte Ovulation ließ sich auf Grund der Basaltemperaturkurve ausschließen.

In der zweiten Phase unter Orf 1658 vom 19. Zyklustag an ändert sich das Zellbild allmählich. Der Gestageneinfluß beginnt sich durchzusetzen und es kommt das für die natürliche CLH-Phase typische Bild zustande.

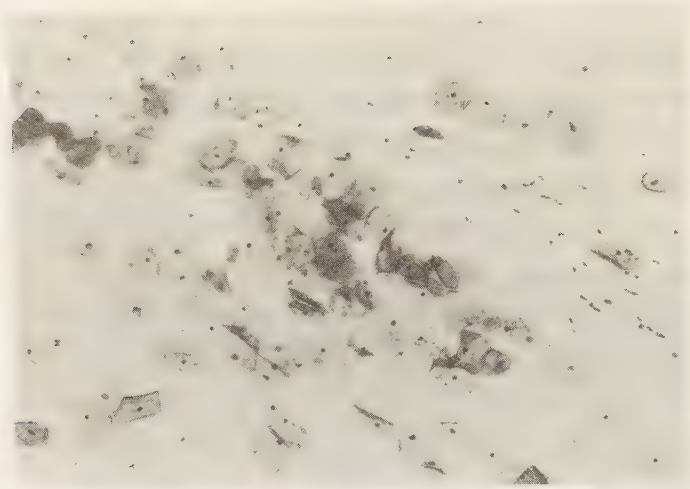


Abb. 7



Abb. 8

Abb. 7: Zellbild am 10.Zyklustag ohne Behandlung.
(Vergrößerung ca. 150 x)

Abb. 8: Zellbild etwa vier Wochen später wiederum
am 10.Zyklustag unter Ovulen.
(Vergrößerung ca. 150 x)

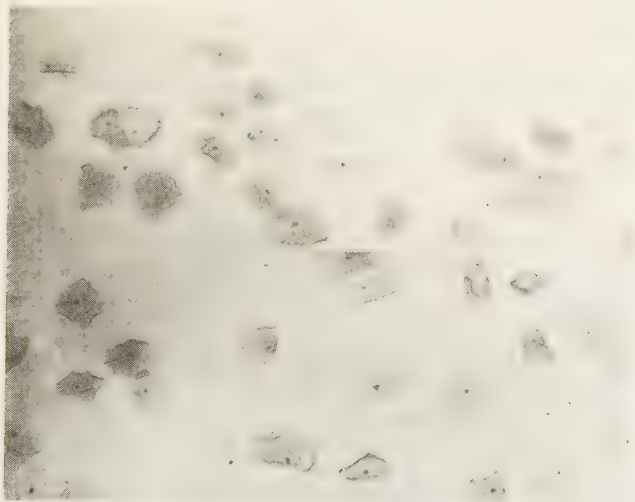


Abb. 9

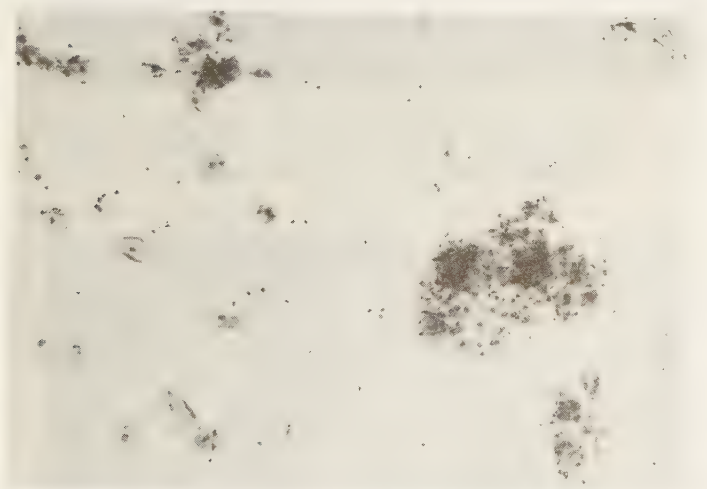


Abb. 10

Mestranol-Phase des Sequential-Orf-Präparates.

Abb. 9: Hohe FH-Wirkung. Typisches Bild.
(Vergrößerung ca. 150 x)

Abb.10: Völlig atypisches Bild. Gestageneinfluß
ungeklärter Ursache. (Vergr. ca. 150 x)

Histologie:

Die histologischen Befunde unter Ovulen zeigen ein Endometrium mit gehemmter Proliferation. Die Zeichen einer Sekretion sind nur angedeutet. Es werden basal=

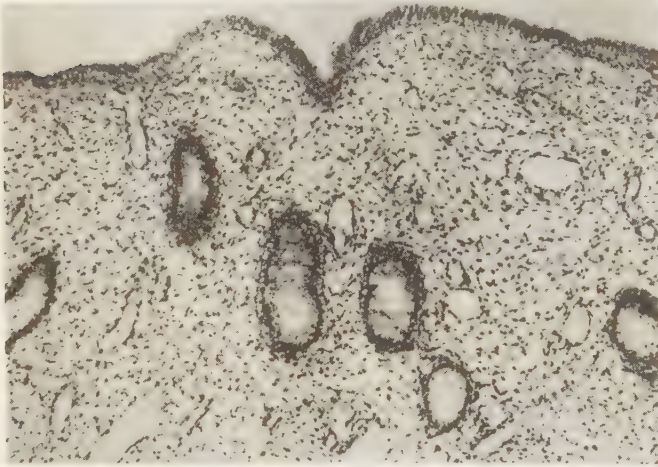


Abb.11 Endometrium unter Ovulen; 14.Zyklustag
(Vergrößerung ca. 150 x)



Abb.12 Wie oben.(Vergrößerung ca. 500 x)

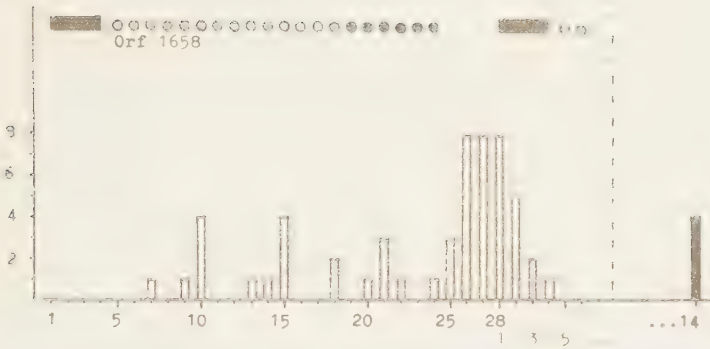
- 34 -

ständige Vakuolen und Einlagerung PAS-positiver Substanzen an einigen Stellen beobachtet (13). Das Stroma ist ödematös aufgelockert. Eine deziduale Umwandlung ist nicht zu beobachten.

Nebenwirkungen und therapeutische Effekte

Die Nebenwirkungen waren bei beiden Präparaten nicht ausgeprägt. Die Abbruchblutungen setzten bei Ovulen durchschnittlich nach 3,3 Tagen, bei Sequential Orf nach 4 Tagen ein.

Die therapeutischen Wirkungen der Medikamente waren durchweg zufriedenstellend: Bei der Patientin Fall III blieb die Zwischenblutung in der Zyklusmitte aus, bei der Patientin Fall IV erreichten wir nach den fast unerträglichen Dysmenorrhöen Blutverdeffernisse. Bei der Patientin Fall V verringerte sich die prae- und postmenstruelle Schmierblutung deutlich, bei der Patientin Fall VII (Kinderwunsch bei monophasischen Zyklen) kam es zwar zu keiner Konzeption aber immerhin zu einem biphasischen Zyklus.



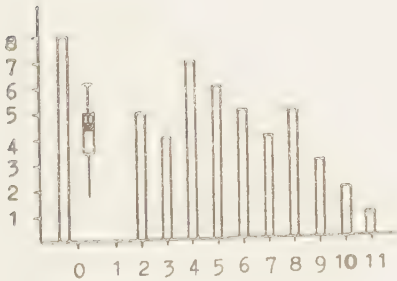
Schematische Darstellung:

Die Zahl der durchgeführten Schwangerschaftsteste in 8 mit Sequential Orf behandelten Zyklen.

Abszisse: Zyklustag

Ordinate: Zahl der durchgeführten Tests.

Die Tests nach der Gesamtbehandlung sind in der schwarzen Säule dargestellt.



Schwangerschaftsteste nach
Duogynon-Injektion.

Abszisse: Tage nach der Injektion
Ordinate: Zahl der Tests.

I b e r s i c h t s t a b e l l e
über die durchgeführten
Gravindex - Schwangerschaftsteste

Fall Nr.	Beob. Zeit	Medikament	vor	während	Intervall	nach	gesamt
I	4 Zyklen	Ovulen	1	8 (3)	15 (14)	-	94 (17)
VI	4 Zyklen	Orf	-	9 (3)	18 (18)	1 (1)	28 (22)
VII	3 Zyklen	Orf	1	7 (4)	13 (13)	1 (1)	22 (18)
II	3 Zyklen	Ovulen	1	7 (3)	13 (13)	1 (1)	22 (17)
IV	3 Zyklen	Ovulen	1	8 (3)	8 (4)	1 (1)	18 (7)
III	3 Zyklen	Ovulen	1	5 (3)	8 (6)	-	14 (9)
V	2 Zyklen	Ovulen	1	1 (1)	7 (7)	1 (1)	10 (9)
VIII	1 Zyklus	Orf	-	4 (4)	4 (4)	2 (2)	10 (10)
Summe			6	49 (24)	86 (79)	7 (7)	148 (109)
Vor - und Nachuntersuchungen abgezogen :							
							135 (102)
Nach Duogynon-Injektion							
			8			42 (37)	50 (37)
Insgesamt							
							308 (146)
Voruntersuchungen abgezogen							
							284 (146)

Die Zahlen in Klammern geben - zusätzlich durchgeführten Gravindex-Teste an -

Diskussion der Ergebnisse:

Die Schwangerschaftsteste beruhen bekanntlich auf der erhöhten HCG-Ausscheidung während der Gravidität. Eine positive Reaktion ist allerdings nicht spezifisch für Choriongonadotropin. Auch hypophysäres Gonadotropin - und zwar dessen LH-Aktivität - kann, in entsprechender Höhe ausgeschieden, dieselbe immunologische Reaktion auslösen (16). Aus diesem Grund kommen auch positive Schwangerschaftsteste außerhalb der Gravidität bei erhöhten physiologischen und pathologischen HCG-Ausscheidungen vor.

Falsch positive Ergebnisse von Schwangerschaftstesten nach Verabreichung von Medikamenten können entweder auf vermehrter Gonadotropinausscheidung oder auf Interferenzen der Abbauprodukte dieser Medikamente mit dem Reaktionsablauf der immunologischen Schwangerschaftsteste beruhen. Letzteres ist bis jetzt noch nicht berichtet worden. Wohl aber rufen - nach einer Mitteilung von Lauritzen (8) - hohe Dosen von Phentiazinen, Rauwolfia-Alkaloiden und α -Methyldopa eine vermehrte Ausschüttung von LH hervor, so daß es bei nicht schwangeren Frauen und bei Männern zu einer positiven Schwangerschaftsreaktion kommt.

Für unser Thema ist die Wirkung der ovulationshemmenden Medikamente auf die Gonadotropinausschüttung der Hypophyse von entscheidender Bedeutung. Über diese

Frage, die einen wesentlichen Bestandteil des noch nicht restlos geklärten Wirkungsmechanismus der Ovulationshemmung darstellt, gibt es zwar eine große Zahl von Untersuchungen, deren Ergebnisse jedoch nicht einheitlich sind.

Tierexperimentelle Untersuchungen sprechen für die antigonadotrope Wirkung zugeführter Oestrogen-Gestagen-Kombinationen. Buchholz und Nocke konnten in ihren Untersuchungen die antigonadotrope Wirkung der Steroidpräparate am Menschen zeigen (3). Auch Kaiser fand eine Verminderung der Gonadotropinausscheidung unter Ovulationshemmern (6, 7). Die angegebenen Werte liegen unter 10 E / 24 h. Als Normalwerte werden in der Zyklusmitte 40 E / 24 h angegeben.

Die Empfindlichkeit der Schwangerschaftsteste liegt beim Pregnostikon zwischen 700 und 1000 IE HCG / 1 Urin beim Gravindex zwischen 1460 und 1670 IE HCG / 1 Urin.

Nachdem Interferenzen mit den Harnmetaboliten der Ovulationshemmer sowieso nicht bekannt sind, und die eben erwähnten Untersuchungen keinerlei Anhalt für eine erhöhte HHG-Ausscheidung unter ovulationshemmender Medikation ergeben, verwundern die negativen Testergebnisse nicht.

Denkbar wäre eine Erhöhung der Gonadotropinausscheidung nach Absetzen der Medikation bzw. im tablettenfreien Intervall im Sinne eines Rebound-Effekts.

Witt vertritt die Ansicht, daß in äußerst seltenen Fällen Schwangerschaftsteste infolge eines Hormon-Effektes ein falsch positives Ergebnis zeigen können (17). Er und andere Autoren haben bei der klinischen Erprobung des Pregnostikon-Testes die seltene selten falsch positiven Ergebnisse bei einem Teil der Fälle nach vorhergehenden Hormongaben gesehen. (2, 12, 15). Ein Kausalzusammenhang zwischen der Medikation und dem falsch positiven Resultat ist aber bei einer Einzelanalyse der Fälle nicht zwingend, zumal auch falsch positive Resultate ohne vorherige Medikation zur Zeit der Ovulation beschrieben wurden (12, 14).

In der vorliegenden systematischen Untersuchung der Frage ergab sich, wie bereits erwähnt, auch während des zu erwartenden Rebound-Phänomens kein positiver Test. Der nach dem Absetzen der Tabletten gelegentlich zu beobachtende Anstieg der HMG-Ausscheidung (7) erreichte in keinem Fall die Empfindlichkeitsgrenze der Schwangerschaftsteste.

Zusammenfassend läßt sich also auf Grund dieser Arbeit sagen, daß die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse der Schwangerschaftsteste unter Ovulationshemmern nicht größer ist als es den zu erwartenden individuellen Schwankungen des Hormonspiegels bei den Patientinnen entspricht.

Zusammenfassung.

Die Frage, ob die Einnahme ovulationshemmender Präparate das Ergebnis immunologischer Schwangerschaftsteste beeinflusst, wird an acht Patientinnen im geschilderten Alter über insgesamt 23 Zyklen untersucht. Zunächst wird ein Test vor der Medikation angesetzt. Dann werden bei den Patientinnen, die vom 5. - 25. Zyklustag die ovulationshemmenden Medikamente (Ovulen oder Orf 1658) einnehmen, um den 10., 15., 21. Zyklustag und im tablettenfreien Intervall insgesamt 135 Schwangerschaftsteste mit dem Morgenurin durchgeführt. Dazu kommt noch je ein Test 14 Tage nach der Behandlung.

Gleichzeitig wird von den Patientinnen die Basaltemperatur gemessen, und es werden die Veränderungen am Scheidenepithel, Zervixschleim und in einigen Fällen am Endometrium unter der ovulationshemmenden Medikation kontrolliert.

Zusätzlich werden noch bei acht sekundär amenorrhoeischen, nicht graviden Frauen nach Injektion einer Citole Duogynon simplex 42 Schwangerschaftsteste durchgeführt. Bei den insgesamt 184 angestellten Tests ergab sich niemals ein falsch positives Resultat der Schwangerschaftsreaktionen (Pregnostikon und Gravindex).

Nach der Diskussion mit den Ergebnissen anderer Autoren wird festgestellt, daß die Gabe von Ovulationshemmern nicht zu falsch positiven Ergebnissen der immunologischen Schwangerschaftsteste führt.

Literaturverzeichnis.

- 1) Bickenbach W., E.Paulikovich: Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron bei der Frau. Zbl.Gynäk. 68, 153, (1944).
- 2) Böhne C.: Über den Pregnostikontest eine immunologische Schwangerschaftsreaktion. Med.Welt 1963: 638 - 640.
- 3) Buchholz R., L.Nocke, W.Nocke: Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von Äthinylnortestosteron bei der Unterdrückung der Ovulation. Geb.Frhlk. 22, 923, (1962). Fortschritte d.Geb. Hilfe u. Gyn. Vol.21, 148, (1965).
- 4) Heinen G.: Hormonale Ovulationshemmung mit Ovulen. Med.Welt 1964: 2631 - 2634.
- 5) Heinen G., P.Siegel: Zytologie und Endometriumsbefunde beim Ovulen. (Vortrag b.d.Tag.d. Dt.Ges. f.Gyn. Okt.1964) Geb.Frhlk. 24, 999, (1964).
- 6) Kaiser R.: Hormonale Ovulationshemmung Dtsch.Med.Wschr. 88, 2325, (1963).
- 7) Kaiser R., E.Daume: Zur Methodik und Hormonausscheidung bei der medikamentösen Ovulationshemmung. Fortschritte d.Geb.Hilfe u. Gyn. Vol.21, 215, (1965).
- 8) Lauritzen Ch.: Positive Schwangerschaftsteste durch Medikamente (Vortrag b.d.Tag.d. Dtsch. Ges.f.Gyn. Okt 1964) Geb.Frhlk. 24, 1004, (1964).
- 9) Peeters F., u.a.: Medizinische Indikationen zur Hemmung der Ovulation. Der Internist 5, 246, (1964).
- 10) Pincus G., J.Rock, u.a.: Fertility control with oral medication. Amer.J.Obstet.Gyn.75, 1333, (1958).

- 11) Rauscher H.: Die Ermittlung der präovulat. Phase durch die Simultanunters. von Vaginal=abstrich und Smear. Geb.Frhlk. 16, 890, (1956).
- 12) Schlösser W.: Die abgestufte immunologische Schwangerschaftsreaktion. Med.Klin.39, 1418, (1964).
- 13) Siegel P., G.Heinen: Die Reaktion des Endometr. auf die zyklische Behandlung mit Ovulations=hemmern. Geb.Frhlk. Heft 4, 312, (1965).
- 14) Soost H.-J., W.Mehring, G.Knothe: Der Gravindex Schwangerschaftstest, ein neuer immunologischer Objektträger Schnelltest. Med.Klin.60, 791, (1965).
- 15) Wide L., C.A.Gemzell: An immunological Pregnancy Test. Acta Endocrin.35, 261, (1961).
- 16) Wide L., P.Roos, C.A.Gemzell: Immunological Determination of human Pituitary Luteinizing Hormone. Acta Endocrin.37, 445, (1961).
- 17) Witt H.J.: Schwangerschaftstests (Leserbrief=beantwortung) Medizin Heute 13, 161, (1964).
- 18) Witt H.J.: Über den Wert eines neuen immunolo=gischen Schwangerschaftstests. Med.Klin.59, 1008, (1964).

Die Untersuchungen zur vorliegenden Arbeit wurden in der Ambulanz der I.Universitätsfrauenklinik durchgeführt. Ich danke Herrn Prof. Dr. W. Bickenbach, daß ich an seiner Klinik arbeiten durfte.

Herrn Priv.-Doz. Dr. H.J. Soost möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas, für seine Unterstützung und seinen Rat herzlich danken.

Herrn Dr. Hagmann danke ich für seine Mithilfe beim Befunden der zytologischen Präparate und für die fotografischen Aufnahmen.

Herrn Dr. Ludwig danke ich für die Auswahl und Mitbetreuung der Patientinnen in der Ambulanz.

Schließlich möchte ich mich noch bei den Damen des Hauptlabors und des Zytologischen Labors und bei den Schwestern der Ambulanz für ihre Mithilfe bedanken.

Lebenslauf.

Am 23. Juli 1939 wurde ich, Günther Zech, als Sohn des Sparkassenamtmanns Alois Zech und seiner Frau Gertrud, geborene Matti, in Munderkingen (Württemberg) geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule Munderkingen kam ich an das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium Ehingen/Donau, wo ich 1959 die Reifeprüfung ablegte. Im darauffolgenden Jahr bereitete ich mich auf die Ergänzungsprüfungen großes Latinum und Graecum vor, die ich dann 1960 in Stuttgart bestand.

Daraufhin schrieb ich mich im Sommer 1960 an der Katholisch-Theologischen Fakultät der Universität Tübingen ein und wechselte nach drei Semestern zur Medizin über. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich in Tübingen, die ärztliche Vorprüfung nach fünf vorklinischen Semestern in Würzburg ab.

Das erste klinische Semester studierte ich in Kiel. Seit dem zweiten klinischen Semester bin ich an der Medizinischen Fakultät der Universität München eingeschrieben und gedenke hier nach den sechs vorgeschriebenen klinischen Semestern im Frühjahr 1967 mein Staatsexamen abzulegen.

